

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003. 09. 23

申 请 号： 03158291. 5

REC'D 28 JUL 2004

WIPO

PCT

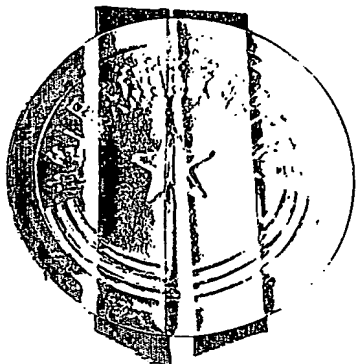
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂

申 请 人： 吴巍

发明人或设计人： 姜藻、吴巍

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 6 月 17 日

权利要求书

- 1、一种用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是采用二氧化碳型微泡试剂，包括选取大分子的物质作为超声试剂的包裹、黏附、稳定和携带气泡的载体。
- 2、由权利要求1所述的用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是物理形成二氧化碳气体微泡试剂，在压力下二氧化碳气体或液体注入溶有大分子物质的溶液中。
- 3、由权利要求1所述的用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是采用有机酸和 NaHCO_3 构成的二氧化碳化学形成微泡试剂。
- 4、由权利要求1或2所述的用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是大分子的物质包括代血浆、自体血液，自体血浆，同型血浆，半乳糖，葡萄糖，乳糖，羟乙基淀粉 (Hetastarch)，人血白蛋白 (Human Serum Albumin)、右旋糖酐 70 (Dextran-70)、右旋糖酐 40 (Dextran-40)、右旋糖酐 10 (Dextran-10)、聚明胶 (Polygeline)、琥珀明胶 (Gelofusine)、聚维酮 (Polyvidone) 或氧化聚明胶 (Dxypolygelatin)。
- 5、由权利要求3所述的用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是有机酸为维生素 C、乳酸，柠檬酸，琥珀酸，酒石酸，乙酸，乳糖酸、半乳糖酸、葡萄糖酸、氨基葡萄糖酸或氨基酸。
- 6、由权利要求5所述的用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂，其特征是优先采用注射药用级的维生素 C、柠檬酸、乳酸，葡萄糖酸、氨基酸。
- 7、由权利要求3或5所述的用于超声诱导血管栓塞术的微泡试剂，其特征是固含量比例范围：有机酸和 NaHCO_3 、大分子的物质三者的比例为：10-35:2-3.5:20-80，溶剂的比例是固含量的 3-10 倍。
- 8、由权利要求7所述的用于超声诱导血管栓塞术的微泡试剂，其特征是固含量比例范围维生素 C、 NaHCO_3 、代血浆比例：10-35:2-3.5:20-80，溶剂的比例是固含量的 3-10 倍， NaHCO_3 的浓度一般在 3-10% 进行配制。
- 9、由权利要求7所述的用于超声诱导血管栓塞术的微泡试剂，其特征是有机酸和 NaHCO_3 、大分子的物质比例：20-30:2-2.5:40-60。
- 10、由权利要求8所述的用于超声诱导血管栓塞术的微泡试剂，其特征是权利要求1所述的用于超声诱导血管栓塞术的微泡试剂，其特征是固含量比例范围更好的范围是维生素 C (Vitermin C) 和 NaHCO_3 、羟乙基淀粉比例：20-30:2-2.5:40-60。

说明书

一种用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂

一、技术领域

本发明涉及用于超声诱导因细胞空化作用形成血管栓塞术的微泡试剂，包括将超声微泡试剂用于形成毛细血管栓塞的用途。用于形成毛细血管栓塞术而消除疾病，也可以用于减脂美容术。

二、背景技术

超声微泡试剂是一种用于超声检测的试剂，现有的超声微泡试剂具有多种，如被美国 FDA 批准临床应用的试剂 Albunex 和 Optison 等，氟碳微泡试剂，生理盐水制微泡试剂以及如下超声微泡试剂：

- 1) Albunex 人体白蛋白包膜气泡液体 (Molecular Biosystems Inc. USA)
- 2) fso69 包膜气泡液体, (Molecular Biosystems Inc. USA)
- 3) SHU454 半乳糖气泡液体, (ScheringAG German)
- 4) SHU508 半乳糖气泡液体, (ScheringAG German)
- 5) QW3600 (Sonus Pharmaceuticals Cosla Mesa)

可以使用氟碳微泡试剂，其制备是取人白蛋白溶液，使用超声振动仪。声处理过程中向白蛋白溶液内匀速注入氟碳气体。可以使用生理盐水制微泡试剂，制备过程类同上述。

本申请人在中国专利申请 提出的超声微泡试剂用于形成毛细血管栓塞的用途，超声微泡试剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，在需要形成毛细血管栓塞的部位用超声波进行作用。此区域毛细血管就会形成栓塞。作用的超声波没有特定要求，一般采用低能量和低频超声波。使用低功率超声联合微泡试剂作用于带瘤动物，选择性诱导形成肿瘤周围微小血管栓塞，是一种新型高效微小血管栓塞的方法，从而为肿瘤的血管栓塞治疗提供新的药物和治疗途径。

将超声微泡试剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂，在需要形成毛细血管栓塞的部位用超声波进行贴近照射，选择性诱导形成区域微小血管栓塞。只要采用低能量和低频率的超声波即可，处理时间也很宽，没有特殊限定，一般在 0.5-60 分钟。而可以使用超声微泡试剂进行的药用的范围是：氟碳微泡试剂，生理盐水制微泡试剂以及可进行商业使用的进口超声微泡试剂。

超声空化可在短暂时间内使组织产生空化作用致细胞发生声孔效应，对周围大分子开放或被高温高压破碎。而生物体在通常情况下体液内的空化核的浓度很低，产生空化效应需用高强度超声辐射，在有效杀灭靶组织的同时也造成周围组织损伤，选择性低，损伤大，而无法将其引入血管栓塞治疗。研究表明，在组织中含有微泡试剂时，低剂量超声即可产生过去高功率单纯超声才能诱导的声孔效应。本发明在实验中使用的微泡试剂，最初用于超声诊断，

它可随血流到达组织器官,提高局部组织的空化核含量。我们在实验中仅用低功率的超声辐射,即可使微泡产生空化,破碎微血管管壁和部分周围组织,激活内源或外源性凝血,诱发大面积毛细血管血栓形成,阻断作用区域的直接血液供给途径;而没有微泡试剂的区域,少有血栓形成。实验中发现,单纯超声辐射作用引起的血管栓塞率较低,仅有 34.15% 的血管发生了不同程度的栓塞;超声+微泡试剂作用时,血管栓塞率显著提高,达到 89.11%。

现有的超声微泡试剂包括提及的生理盐水、人血白蛋白的超声试剂(用于超声心肌显影等)在临床研究中已得到应用。如列微显(德国先林灵公司产品)也是用大分子的脂肪酸作为超声试剂的主要成分。这些大分子物质在超声试剂中起到包裹、黏附、稳定和携带气泡的作用,因此在目前的超声试剂中得到普遍地应用。超声微泡试剂主要携带空气、氟碳气体等,进口的超声微泡试剂价格昂贵,用于本发明目的未必最优,生理盐水等加气搅拌的效果不够好,氟碳人血白蛋白微泡剂从血液制品为原料制得,可能有引起过敏和血源传染性疾病的危险。

三、发明内容

本发明目的是提供一种用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂,包括将超声微泡试剂用于形成毛细血管栓塞的用途。本发明也是一种通过破坏脂肪组织,从而进行美容减肥术的微泡试剂。治疗或手术时稳定可靠,使用的效果好,对人体无副作用。本发明尤其是提供一种二氧化碳型超声诱导血管栓塞术的微泡试剂。

本发明的目的是这样实现的:一种用于超声诱导血管栓塞术和减脂美容术的微泡试剂,其特征是采用二氧化碳型发生型微泡试剂,并包括选取大分子的物质作为超声试剂的包裹、黏附、稳定和携带气泡的载体。实际上本发明也就是超声微泡试剂在诱导血管栓塞术或减脂美容上的应用。

大分子的物质有多种选择,如包括各种代血浆、自体血液,自体血浆,同型血浆,半乳糖,葡萄糖,乳糖,羟乙基淀粉(Hetastarch),人血白蛋白(Human Serum Albumin)、右旋糖酐 70(Dextran-70)、右旋糖酐 40(Dextran-40)、右旋糖酐 10(Dextran-10)、聚明胶(Polygeline)、琥珀明胶(Gelofusine)、聚维酮(Polyvidone)或氧化聚明胶(Dxypolygelatin)。而半乳糖,葡萄糖相对分子量较小,粘度低,稳定和携带气泡的时间短。

本发明的具体方案包括两类:其一是物理形成二氧化碳气体微泡试剂,在压力下二氧化碳气体或液体注入溶有大分子物质的溶液中,其二是包括有机酸如维生素 C 等(Vitermin C)和 NaHCO_3 构成的二氧化碳化学形成微泡试剂,维生素 C 和 NaHCO_3 二者均可以作为药物注射人体。二者反应生成二氧化碳微泡气体,可以进行本发明所施行的手术。减脂美容术使用微泡试剂的方法类同,将超声微泡试剂注入的方式,且可以局部注入空化成核剂,在需要减脂的部位用超声波进行贴近照射,选择性诱导形成积淀的脂肪细胞破坏。只要采用低能量和低频率的超声波即可,处理时间也很宽,没有特殊限定,一般在 0.5-60 分钟。

为了保证微泡气体气泡的粒径和稳定,选取大分子的物质作为超声试剂的包裹、黏附、稳定和携带气泡的载体,尤其使用代血浆类包裹体,如羟乙基淀粉(Hetastarch)等。

一般而言,有机酸的种类很多:如抗坏血酸(维生素C)、乳酸,柠檬(枸橼)酸,琥珀酸,酒石酸,乙酸,乳糖酸、半乳糖酸、葡萄糖酸、氨基葡萄糖酸、氨基酸等。尤其注射药用级的柠檬酸、乳酸,葡萄糖酸、氨基酸是常用的选择。

二氧化碳微泡气体型

典型的配方如下:维生素C (Vitermin C, 包括上述各种有机酸) 25% (折合浓度100%)

NaHCO_3 50% (折合浓度5%)

羟乙基淀粉(Hetastarch) 25%

每公斤体重注射1-10毫升,产生的微泡数量达到每毫升 10^8 - 10^{10} ,粒径1-10微米,

本试剂临床使用时应按体重身高、体表面积计算二氧化碳最大承受量,在上述范围内调整。

本发明微泡试剂的特点:

- 1、属二氧化碳型微泡剂,在体内易于溶解随呼吸从肺排出,减少微气泡引起气体栓塞的几率。
- 2、以胶体羟乙基淀粉等(代血浆)作为胶体增加微气泡在血液中的稳定性,减少了二氧化碳在肺内排出的几率。保持微泡的时间长。
- 3、羟乙基淀粉替代人血白蛋白(如氟碳人血白蛋白微泡剂),无血液制品引起过敏和血源传染性疾病的危险性。
- 4、该种微泡剂和其它微泡剂相同,即可从供血动脉注射也可从外周静脉注射,均可产生相类似的效应。
- 5、微气泡数量的减少(部分经肺循环排出)后,仍足以作为“空化核”,在超声波的作用下产生“空化作用”诱导“声孔效应”,损伤微小和小血管壁,导致小血管内的血栓形成和组织梗塞性坏死。

本发明显著效果,微泡试剂药物本身对人体无毒无害,药物包括治疗方法无损伤,无全身毒性副作用,疗效确切,适宜于各种分期的恶性肿瘤,除肺部肿瘤外的腹腔、盆腔、乳腺等体表的恶性肿瘤,操作方便,可重复治疗,易于推广。此外,由于该疗法无全身毒性副作用,不产生直接的细胞毒作用,还可用于良性肿瘤的治疗。

四、附图说明

图1A肿瘤组织经超声+微泡剂作用后立即处死,见血管栓塞和肿瘤坏死

图1B 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后1小时,见血管栓塞和肿瘤坏死。图1C 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后2小时,见血管栓塞和肿瘤坏死。

图1D 肿瘤组织经超声+微泡剂作用后1天,见血管栓塞和肿瘤坏死。

五、具体实施方式

固含量比例范围：维生素 C (Vitermin C) 和 NaHCO_3 、代血浆如淀粉比例 (重量比)：10-35:1-3.5:20-80, 溶剂的比例是固含量的 3-10 倍, 尤其是 NaHCO_3 的浓度一般在 3-10% 进行配制。上述比例也适用于柠檬酸、乳酸, 葡萄糖酸, 氨基酸的量要更多一些。

NaHCO_3 配制成浓度 2-10% 浓度进行配制, 更好的是 NaHCO_3 配制成浓度 5% 的溶液。更好的范围是维生素 C (Vitermin C)、柠檬酸、乳酸, 葡萄糖酸, 氨基酸和 NaHCO_3 、代血浆如淀粉比例：20-30:2-3:40-60。由于维生素 C (Vitermin C) 等有机酸和 NaHCO_3 、代血浆等均可以单独注射进入人体, 故并不需要严格的比例, 维生素 C (Vitermin C) 和 NaHCO_3 的过量均对人体无甚影响, 代血浆等亦然。当然以摩尔比配制产生最充分的二氧化碳, 本发明折算成重量百分比的范围。

维生素 C (Vitermin C) 等有机酸和 NaHCO_3 反应生成二氧化碳。代血浆等大分子的物质作为超声试剂的包裹、黏附、稳定和携带气泡的载体。三种物质的配比：

- (1) 20:2:40; (2) 30: 3: 60; (3) 25:2.5:50; (4) 20:2:60; (5) 30:2: 60;
- (6) 30: 3:40; (7) 20:3: 60;
- (8) 10:2:20; (9) 10: 3.5:80; (10) 10: 3:70;
- (11) 35:2:80; (12) 35: 3.5:70; (13) 35: 3: 60;
- (14) 35: 2:70; (15) 10:2.5:50;

上述比例亦同柠檬酸、乳酸、氨基酸。

本发明采用下述国家药典注册的代血浆用品没有显著区别：

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1、羟乙基淀粉 (Hetastarch), | 化学药物分类代码: 401703060101 |
| 2、人血白蛋白 (Human Serum Albumin) | 化学药物分类代码: 4021070102115 |
| 3、右旋糖酐 70 (Dextran-70) | 化学药物分类代码: 401703030501 |
| 4、右旋糖酐 40 (Dextran-40) | 化学药物分类代码: 401703030401 |
| 5、右旋糖酐 10 (Dextran-10) | 化学药物分类代码: 401703030201 |
| 6、聚明胶 (Polygelatin) | 化学药物分类代码: 401703090201 |
| 7、琥珀明胶 (Gelofusine) | 化学药物分类代码: 401703080101 |
| 8、聚维酮 (Polyvidone) | 化学药物分类代码: 401703050101 |
| 9、氧化聚明胶 (Dxypolygelatin) | 化学药物分类代码: 401703090101 |

另还包括自体血液, 自体血浆, 同型血浆, 半乳糖, 葡萄糖, 乳糖。上述半乳糖, 葡萄糖, 单独甚至混和添加均无显著差别。

超声微泡试剂注入的方式作为形成毛细血管栓塞剂或减脂美容剂, 在 CT 或 B 超的引导下确定需要栓塞的区域, 典型的如肿瘤区域, 超声波能量直接通过接触的体表向充有超声微泡试剂的区域进行超声能量传递, 毛细血管就会形成栓塞; 减脂美容时可以进行局部注射微泡试剂。选择性区域中诱导形成脂肪细胞破坏。

作用的超声波采用低能量和低频率的超声波较好, 如 20-50kHz 即可, 超声换能器的输

出功率约为 1-100W，此能量注入，超声波本身不会给正常机体造成任何不良影响，各种超声微泡试剂均可以成为本发明的药用用途。

超声微泡试剂注入的方式作为（1）动脉注射；（2）静脉注射；（3）动静脉插管或留置导管注射；（4）局部注射。

处理时间也很宽，一般在 0.5-60 分钟。在动物试验时时间段 2、5、20、30 分钟没有显著区别。

选用氨基酸的实施例：选取用比较大宗生产的药用或输液的胱氨酸、赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸等。实施例具体比例见上述。

本发明的实施例如下（结合实施例的效果照片）：

- 1、小白鼠为实验对象：单纯超声作用，不能有效对毛血管栓塞
- 2、心脏（动脉）注射微泡剂+超声波作用，效果良好
- 3、经尾静脉注射微泡剂+超声波作用均无副作用，有良好的疗效。
- 4、如 NaHCO_3 配制成折合浓度 5%。

更好的范围是维生素 C（Vitermin C）和 NaHCO_3 、代血浆比例：20-30:2-3:40-60。溶剂常采用注射用水。

溶剂的比例是固含量的 4、6、8、10 倍没有显著区别，主要体现在微泡的含量不同。

物理形成二氧化碳气体微泡试剂的实施例，在压力下将医用二氧化碳气体或液体注入溶有大分子物质的溶液中。大分子物质包括各种代血浆、自体血液，自体血浆，同型血浆，半乳糖，葡萄糖，乳糖等。带压二氧化碳气体微泡试剂须保存在压力罐内，开启前避免摇晃，开启后立即使用，保证微泡的含量和使用的效果。

说明书附图



图 1A



图 1B



图 1C



图 1D

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.